



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 9/70, 31/565		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/26257 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. November 1994 (24.11.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01279 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. April 1994 (25.04.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 14 970.7 6. Mai 1993 (06.05.93) DE P 43 36 557.4 27. Oktober 1993 (27.10.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64271 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MECONI, Reinhold [DE/DE]; Alemannenstrasse 7, D-56567 Neuwied (DE). SEIBERTZ, Frank [DE/DE]; Bergstrasse 7, D-53557 Bad Honningen/Ariendorf (DE). HORSTMANN, Michael [DE/DE]; Fürst-Friedrich-Karl-Strasse 9, D-56564 Neuwied (DE). LICHTENBERGER, Rainer [DE/DE]; Heinrich- Fulda-Weg 19, D-64289 Darmstadt (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING ESTRADIOL (54) Bezeichnung: ESTRADIOLHALTIGES TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM (57) Abstract <p>The invention concerns a transdermal therapeutic system designed for the controlled release of estradiol or any of its pharmaceutically acceptable derivatives, alone or in combination with gestagenes, the system comprising a back film, an active-substance reservoir which is joined to the back film and is produced using pressure sensitive adhesives, and a detachable protective film. The system is characterized in that the pressure sensitive adhesive contains esters of colophonium.</p> (57) Zusammenfassung <p>Ein wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern hergestellt ist und einer wiederablösbaren Schutzschicht, ist dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Ester des Kolophoniums enthält.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Estradiolhaltiges transdermales therapeutisches System

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen wie Levonorgestrel an die menschliche oder tierische Haut, seine Verwendung und ein Verfahren zu seiner Herstellung.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind in der Therapie einer Reihe von Erkrankungen bereits im Markt eingeführt. Auch transdermale therapeutische Systeme mit dem estrogenen Wirkstoff 17- β -Estradiol sind als Therapeutikum für Wechseljahrsbeschwerden und neuerdings auch gegen Osteoporose im Handel und erfolgreich in der Therapie.

Levonorgestrel ist ein synthetisches Gestagenderivat, das in Kombination mit oral wirksamen Estrogenen bisher vor allem in Kontrazeptiva eingesetzt wurde. Gestagene, also auch Levonorgestrel, haben in solchen Präparaten die Funktion, durch entsprechende trophische Vorbereitung des Uterus eine möglichst kurze, schnelle und "physiologische" Entzugsblutung folgen zu lassen. Es gibt auch Hinweise auf eine Schutzwirkung der Gestagenzugabe vor dem Risiko endometrialer Tumoren.

Es ist daher sinnvoll, auch für die Indikation postmenopausaler Beschwerden zu einer zyklischen Behandlungsweise zu kommen d.h. zu einer zeitweisen festen Arzneimittelkombination aus Estrogenen (z.B. Estradiol) und Gestagenen (z.B. Levonorgestrel). Besonders attraktiv ist eine solche Kombination beider Wirkstoffe in einem gemeinsamen, monolithischen transdermalen therapeutischen

- 2 -

System, das nur einmal am Tag oder sogar nur ein- bis zweimal pro Woche zu applizieren wäre. Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und Permeationsfähigkeit durch die Haut ist Levonorgestrel für ein solches System hervorragend geeignet.

In der Literatur sind experimentelle Systeme zur transdermalen Zufuhr von Levonorgestrel beschrieben (Friend et. al., J. Controlled Release 7, 243-250 (1988)). Allerdings sind nach dieser Einschätzung Permeationsverbesserer (Enhancer), z.B. Alkylester kurzfettiger Fettsäuren, zur erfolgreichen transdermalen Therapie mit ausreichend kleiner Systemfläche erforderlich (Friend et. al., J. Controlled Release 9, p33-40 (1989)).

Für die transdermale Anwendung von Estrogenen und Gestagenen sind bereits eine Reihe von Vorrichtungen bekannt geworden. Unter Verwendung von Styrol-Isopren-Blockcopolymer, feuchtigkeitsabsorbierenden Polymerdomänen und dem Enhancer (und Juckreizstilller) Crothamiton gelangten Nakagawa et al. (EP-A 0 483 370) zu einem Matrix-Transdermalen therapeutischen System für Estradiol allein. Eine andere Konzeption liegt in der gleichzeitigen Applikation von Estradiol und einem Enhancer (Ethanol) in einem membrangesteuerten Reservoirsystem (Campbell et al. US PS 4 379 454) vor, das auch in einer Kombinationsarzneiform mit dem Gestagen Norethisteronacetat verwendbar (Fankhauser und Schenkel, DE 3 810 896) ist.

Transdermale therapeutische Systeme zur Abgabe von Estradiol und/oder Gestagenen weisen jedoch die Nachteile auf, daß sie entweder Ethanol enthalten oder die potentielle Gefahr besitzen, daß der Wirkstoff im Laufe der Zeit rekrystallisiert.

Aus der DE-OS 32 05 258 und der EP 0 285 563 ist bekannt, Estradiol und Ethanol gleichzeitig in einer Pflasterfor-

mulierung zu verabreichen. Die Herstellung dieses Pflasters ist jedoch sehr aufwendig und der Tragekomfort nach Applikation aufgrund der fehlenden Flexibilität gering.

Die EP O 285 563 beschreibt ein transdermales therapeutisches System für die kombinierte Applikation von Oestrogenen und Gestagenen. Das Reservoir erhält die Wirkstoffformulierung, gegebenenfalls eine Membran sowie Ethanol als perkutanes absorptionsverbesserndes Mittel. Da die Freisetzung des Wirkstoffes hauptsächlich von der Membran gesteuert wird, unterscheidet sich dieses transdermale therapeutische System grundsätzlich von dem Wirkstoffpflaster gemäß der vorliegenden Erfindung. Der Kleber hat bei dem dort beschriebenen Pflaster lediglich die Funktion, das Pflaster auf der Haut zu befestigen. Daß er einen Beitrag zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung zu leisten vermag, ist nicht seine Hauptaufgabe, sondern lediglich ein - möglicherweise sogar unerwünschter - Nebeneffekt. Es handelt sich hierbei um ein sogenanntes "Beutelpflaster", da sich die Wirkstoffzubereitung in einem Beutel, bestehend aus undurchlässiger Rückschicht und Membran mit Kleberschicht befindet. In Folge seines komplizierten Aufbaues ist die Herstellung des Pflasters sehr aufwendig, da die Einzelkomponenten separat hergestellt und dann in einem weiteren Arbeitsgang zu einem Pflaster zusammengefügt werden müssen.

Die EP O 275 716 beschreibt ein - im Gegensatz zu dem erfindungsgemäßen einschichtigen System - zweischichtiges transdermales System zur simultanen Verabreichung von einem oder mehreren Oestrogenen, die in der Polymerschicht gelöst oder microdispergiert sind. Die Haftschrift enthält dabei außer den Wirkstoffen Substanzen, die die transdermale Absorption verbessern. Polymer- und Haftschrift können aus Polyacrylaten, Silikonen oder Poliisobutylenen bestehen.

In der EP O 072 251 ist eine flexible, flüssigkeitsabsorbierende, medikamentöse Bandage beschrieben. Das an der

flexiblen Rückschicht befestigte Substrat besteht aus einer hydrophilen Matrix auf der Basis von hydrophilen hochmolekularen Polysacchariden und/oder Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren und anderen Polymeren sowie einer flüssigen Phase auf der Basis einer Lösung oder Emulsion aus Kohlehydrat, Proteinen und mehrwertigen Alkoholen und verschiedenen Wirkstoffen, u.a. auch Hormonen. Wesentliches Merkmal dieser Erfindung ist der feuchttigkeitsabsorbierende Kleber.

Die EP 0 328 806 beschreibt ein membranfreies, transdermales therapeutisches System, dessen Matrix aus einem Polyacrylatkleber, einem Lösemittel, einem Penetrationsverbesserer und Oestrogenen, dessen Derivaten und Kombinationen davon besteht.

In der WO 87/07 138 ist ein Estradiol-Pflaster auf der Basis einer Rückschicht, einer den Wirkstoff enthaltenden Matrix und einem Haftkleber, der mit einer wiederablösbaren Schutzschicht abgedeckt ist, beschrieben. Die Herstellung von Matrix und Haftkleber erfolgen in technologisch sehr aufwendigen Arbeitsvorgängen durch Homogenisieren, Entgasen, Beschichten, Trocknen und Vereinzeln. In einer Ausführungsform muß die Rückschicht sogar mit einem Haftkleber beschichtet werden, was einen weiteren Arbeitsgang bedingt. Das Zusammenfügen der einzelnen Teile erfolgt in einem separaten Arbeitsgang. Die Herstellung des Pflasters ist also insgesamt sehr aufwendig und kompliziert.

Aus der US-PS 4 624 665 sind Systeme bekannt, die im Reservoir den Wirkstoff in mikroverkapselter Form enthalten. Das Reservoir ist eingebettet zwischen Rückschicht und einer Membran. Der äußere Rand des Systems ist mit einem Haftkleber ausgerüstet. Der Aufbau und die Herstellung dieses Systems ist sehr kompliziert, da der Wirkstoff mikroverkapselt und in einer flüssigen Phase homogen verteilt werden muß, die dann in weiteren Arbeitsgängen

zwischen Rückschicht und Membran eingebettet wird. Zusätzlich muß das System dann mit einem klebenden Rand versehen und mit einer Schutzschicht abgedeckt werden.

Es sind weiterhin aus der EP 0 186 019 Wirkstoffpflaster bekannt, bei denen einer Kautschuk-/Klebharzmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind und aus denen Estradiol freigesetzt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Freisetzung von Estradiol aus diesen Wirkstoffpflastern viel zu gering ist und nicht den therapeutischen Erfordernissen entspricht.

In der DE-OS 20 06 969 ist ein Pflaster oder ein Haftverband mit Systemwirkung beschrieben, bei dem empfängnisverhütende Substanzen in die Klebstoffkomponente oder den Klebstofffilm eingearbeitet werden. Aus dieser Schrift ist zu entnehmen, daß der Klebstoff ein Acrylat sein kann.

Die DE-OS 39 33 460 beschreibt ein oestrogenhaltiges Wirkstoffpflaster auf der Basis von Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder mit Methacrylsäure in Kombination mit in Wasser quellbaren Substanzen .

Es hat sich jedoch gezeigt, daß haftklebende transdermale therapeutische Matrix-Systeme, die den Wirkstoff teilweise oder vollständig gelöst enthalten, die potentielle Gefahr beinhalten, daß der Wirkstoff im Laufe der Zeit rekristallisiert. Dadurch sinkt die Wirkstofffreisetzung und das oestrogenhaltige Pflaster entspricht nicht mehr den therapeutischen Erfordernissen.

Ein weiterer Nachteil dem Stand der Technik entsprechender Systeme ist der Einsatz von Enhancern, welcher eine grundsätzlich unerwünschte zusätzliche Beeinflussung der Haut mit dem Risiko der Irritation mit sich bringt. Weitere Nachteile liegen in dem aufwendigen Aufbau solcher Systeme

(Einsatz mehrerer wirkstoffhaltiger Schichten, Verwendung von Steuermembranen), die das fertige Produkt beim Verwender in der Regel unakzeptabel machen.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, die oben angeführten Nachteile zu vermeiden und ein stabiles, d.h. rekristallisationsfreies, oestrogenhaltiges Pflaster bzw. transdermales therapeutisches System zur Verfügung zu stellen, dessen Freisetzung sich durch Lagerung nicht verändert, wobei dessen Aufbau möglichst dünn zu gestalten ist und bei dessen therapeutischem Einsatz die Haut über die Wirkstoffe Estradiol und Gestagen hinaus nicht mit hautbeeinflussenden Stoffen (Enhancern) behandelt wird.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Aufgabe dadurch gelöst wird, daß der oestrogenhaltige Haftkleber überwiegend aus Estern des Kolophoniums aufgebaut ist.

Von Vorteil ist hierbei die zusätzliche Verwendung eines Styrol-Isopren-Blockcopolymers und hydrierter Harzsäuren oder deren Derivate in der aktiven Schicht, welche beispielsweise eine therapeutisch erforderliche Menge der Wirkstoffe Estradiol und Levonorgestrel enthält.

Eine Kombination der beiden Hilfsstoffe, des Styrol-Isopren-Block-Copolymers, das als kohäsive Komponente dient, und der hydrierten Harzsäuren oder deren Derivate, die als klebrigmachende Stoffe fungieren, ergibt nicht nur einen gut klebrigen und kohäsiven Kautschukkleber, sie stellt darüberhinaus herausragende biopharmazeutische Eigenschaften bei, insbesondere gute Hautverträglichkeit und Permeationsfähigkeit, sowie eine Vermeidung der Rekristallisation der Wirkstoffe.

Die Erfindung betrifft somit ein transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen, bestehend aus einer

Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern hergestellt ist, und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei der Haftkleber Ester des Kolophoniums und Hilfsstoffe enthält.

Zu den Estern des Kolophoniums gehören z.B. Methylester, der Glycerinester, der Pentaerythritester, der maleinsäuremodifizierte Pentaerythritester, der maleinsäuremodifizierte Glycerinester und der Triethylenglycolester. Der Anteil an Estern des Kolophoniums in dem estradiolhaltigen Haftkleber beträgt 55-92 Gew.-%, vorzugsweise 60-90 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 70-88 Gew.-%. Desweiteren kann der Haftkleber Ester des hydrierten Kolophoniums enthalten.

Besonders bevorzugte Ester des Kolophoniums sind der Triethylenglycolester, der Glycerinester und der Pentaerythritester des hydrierten Kolophoniums.

In einer weiteren Ausführungsform können weitere Bestandteile des estradiolhaltigen Haftklebers Polymere sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol-Blockcopolymere, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivate und Polymere auf der Basis von Acrylsäure- und Methacrylsäurederivaten. Diese Polymere sind in einer Konzentration von 6-25 Gew.-% in der estradiolhaltigen Klebmasse enthalten.

Das rekristallisationsfreie estradiolhaltige Pflaster enthält im Reservoir Estradiol und seine pharmazeutisch unbedenklichen Derivate allein oder in Kombination mit Gestagenen in einer Konzentration von insgesamt 2-15 Gew.-%, und zwar in einem molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 10.

Das estradiolhaltige Reservoir kann mindestens einen Bestandteil der Gruppe enthalten, welche Alterungsschutz-

mittel, Weichmacher, Antioxidantien und Absorptionsverbesserer umfaßt. Geeignete Weichmacher sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der DE 37 43 949 beschrieben. Das estradiolhaltige Reservoir enthält üblicherweise Weichmacher in einem Anteil von 0-5 Gew.-%.

Weiterhin sind im wirkstoffhaltigen Reservoir auch Alterungsschutzmittel in einer Konzentration von 0-1 Gew.-% enthalten. Diese sind dem Fachmann bekannt und Z.B. in der DE 37 43 946 beschrieben.

Das estradiolhaltige Reservoir kann sowohl aus Lösung als auch aus der Schmelze erzeugt werden.

Für den Fall, daß das Reservoir keine ausreichende Eigenklebrigkeit zur Haut aufweist, kann dieses mit einer Haftkleberschicht oder mit einem haftklebenden Rand versehen werden. Auf diese Weise ist es gewährleistet, daß das transdermale Pflaster über den gesamten Applikationszeitraum auf der Haut haftet.

Ein besonders bevorzugter Aufbau des transdermalen estradiolhaltigen Pflasters ist das Matrix-System, bei dem bekanntlich die Matrix die Steuerung für die Wirkstofffreisetzung übernimmt und diese dem Vt-Gesetz nach Higuchi gehorcht. Das bedeutet jedoch nicht, daß nicht in besonderen Fällen auch das Membran-System angezeigt ist. Hierbei ist zwischen Reservoir und Haftkleberschicht eine die Wirkstofffreisetzung steuernde Membran angebracht.

Die Dicke des transdermalen Pflasters richtet sich nach den therapeutischen Erfordernissen und kann entsprechend angepaßt werden. Sie liegt üblicherweise im Bereich von 0,03-0,4 mm.

Eine bevorzugte Einsatzform stellt weiterhin ein monolithisches Matrix-Transdermales therapeutisches System dar, das aus einer im wesentlichen wirkstoffundurchlässigen

Rückschicht, der eigentlich aktiven Matrix-Schicht (welche die erfindungsgemäßen Wirk- und Hilfsstoffe enthält) sowie einer wiederablösbaren Schutzschicht besteht.

Wie in den Beispielen gezeigt, weisen solche Systeme bei gegenüber dem Stand der Technik vereinfachtem Aufbau und geringerem Aufwand verbesserte, auch gleichmäßigere, Permeationsdaten beider Wirkstoffe auf.

Es hat sich überraschend gezeigt, daß eine solche, aus vorwiegend lipophilen sowie vergleichsweise schwach diffusiblen Polymeren und Harzen aufgebaute Rezeptur zu Human-Blutspiegeln führt, die sich mit Systemen nach dem Stand der Technik bei vergleichbar geringem Aufwand nicht erzeugen lassen.

Kautschukkleber galten bisher als weniger geeignet für die Abgabe von Estradiol an die Haut. So wird dem in EP 0 186 019 beschriebenen Gedanken, Kautschukkleber (hier unter Zusatz von wasserquellbaren Stoffen) zu verwenden, in EP 0 421 454 (S. 2, Z. 54 f.) widersprochen: eine ausreichende Freisetzung von Estradiol sei in diesen gering diffusiblen und nur schwach lösenden Polymeren nicht gegeben.

Beide nach der Erfindung wesentlichen Einsatzstoffe, Styrol-Isopren-Blockcopolymer und hydrierte Harzsäuren bzw. deren Derivate, sind seit langer Zeit als klassische Grundmaterialien von Heftpflastern erfolgreich im Einsatz und weisen gut Verträglichkeit auf. Unter der Begriff "Hydrierte Harzsäuren" werden vom Naturprodukt "Kolophonium" abgeleitete Verbindungen verstanden. Kolophonium findet als Gemisch nativer Harzsäuren vor allem in chemisch modifizierter Form breite Verwendung in Bedarfsgegenständen, Kosmetika, Lebensmittelverpackungen, Kaugummi etc.. Dabei handelt es sich um den nach Abdestillieren von Terpentinöl verbleibenden harzigen Rückstand des Rohproduktes Terpen-

tinbalsam, der von verschiedenen Kiefernarten aus überwiegend subtropisch-mediterranen Klimazonen stammt.

Das Rohprodukt ist eine spröde, harzartige, bei ca. 73-80°C erweichende Masse mit einer Dichte um 1,07 g/ml. Die Modifizierung des Kolophoniums für den Zweck der Verwendung in transdermalen Systemen dient der Stabilisierung gegen Sauerstoffeinflüsse durch Hydrierung sowie der Verbesserung der Alkalistabilität durch Veresterung. Durch Hydrierung und gegebenenfalls Derivatisierung wird das Material für den vorgesehenen Zweck geeigneter gemacht. Wichtige, für den erfindungsgemäßen Zweck verwendbare Ester sind z.B. Glycerinester, Pentaerythritester, Methylester sowie auch andere hautverträgliche Derivate des hydrierten Kolophoniums.

Synthetische Kautschukpolymere spielen eine bedeutende Rolle bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen wie auch von Wundpflastern. Ihr Vorteil liegt in einer erheblichen Verbesserung der mechanischen Eigenschaften eines transdermalen therapeutischen Systems. In dieser Hinsicht haben sich die Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere besonders bewährt. Durch das Unterteilen der Polymerkette in einen Mittelblock aus noch beweglichen lange-kettigen Polyisopreneinheiten und die beiden Polystyrolenden als "Ankerpunkte" entsteht in der Matrix ein dreidimensionales Netzwerk, das für weitgehend konstante Geometrie auch während der Lagerung sorgt. Dabei ist es im einzelnen nicht entscheidend, welches Molekulargewicht oder welches Verhältnis zwischen dem Anteil der Styrol-domänen und der Polyisoprendomänen nun tatsächlich vorliegt. Wichtig ist vielmehr die Einstellung der korrekten Klebrigkeit und Kohäsion. Beispielsweise bewirkt ein erhöhter Harzanteil verbesserte Klebrigkeit auf der Haut, aber auch weichere Konsistenz der Matrix. In der Regel wird man mit einem Anteil von rund einem Drittel des Blockcopolymers rechnen, der nach Zusatz der Wirkstoffe verbleibende Rest sind biokompatible Harz-

derivate.

Auch wenn ein einschichtiger Aufbau des transdermalen therapeutischen Systems wegen der Einfachheit der Funktion Vorteile aufweist, ist es ohne weiteres möglich, ein solches Matrixsystem erfindungsgemäß zum Beispiel mit einer dünnen, zusätzlichen Klebschicht zur Haut hin zu versehen. Auch läßt sich zur besseren Verankerung auf der Rückschicht eine dünne Haftschrift auflaminieren. Solche Zusatzschichten können aus einem Kautschuk-Harz-Gemisch oder aber auch z.B. acrylsäure-esterhaltigen Copolymeren bestehen. Sie können auch dann verwendet werden, wenn sie vor dem Laminieren keine Beladung mit Wirkstoffen erhalten haben, da beim kurzzeitigen Zwischenlagern des Gesamtlaminates ein Diffusionsausgleich stattfindet.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen weiter erläutert.

Beispiel 1:

73,1 g Triethylenglycolester von hydriertem Kolophonium
(Staybelite Ester 3E/Fa. Hercules) und
9,8 g Glycerinester von hydriertem Kolophonium
(Staybelite Ester 10E/Fa Hercules)

werden bei 100°C 5 Minuten durch Kneten gemischt. Anschließend werden 2,5 g Estradiol zugegeben. Es wird 30 Minuten geknetet. Nach Aufheizen auf 140°C werden 14,6 g Ethylcellulose N50NF (Fa. Hercules) portionsweise zugegeben und anschließend noch 2,5 St. geknetet.

Die so erhaltene wirkstoffhaltige Klebmasse wird mit einer Hotmelt-Beschichtungsanlage (Düsenauftragssystem) so auf eine wiederablösbare Schutzschicht (Hostaphan RN 100 einseitig mit Silikon beschichtet - Fa. Kalle) beschichtet, daß ein wirkstoffhaltiges Reservoir mit

- 12 -

einem Flächengewicht von 80 g/m^2 resultiert. Auf dieses Reservoir wird die undurchlässige Rückschicht (Polyesterfolie, $15 \mu\text{m}$ dick) aufkaschiert. Anschließend werden 16 cm^2 -große Wirkstoffpflaster gestanzt.

Beispiel 2:

Die Herstellung erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben, wobei der Weichmacher mit den beiden Staybelite Estern 3E und 10E gemeinsam geknetet wird.

Beispiele 3-9:

Die Herstellung erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben, jedoch mit den in Tabelle 1 (Herstellformel) angegebenen Rohstoffen und Mengen.

Analytik:

Die Wirkstofffreisetzung der 16 cm^2 -großen transdermalen Pflaster wird nach der in der USP XXII beschriebenen Rotating bottle-Methode in 0,9%iger Kochsalzlösung bei 37°C bestimmt.

Zur Messung der Mäusehautpenetration wird die Haut von haarlosen Mäusen in die Franz-Zelle eingespannt. Auf die Haut wird ein oestradiolhaltiges Pflaster mit einer Fläche von $2,54 \text{ cm}^2$ aufgeklebt und die Wirkstofffreisetzung bei 37°C (Akzeptormedium: 0,9%ige Kochsalzlösung) gemessen (Literatur: Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution testing (1. Auflage - 1991)).

Die Prüfung auf Rekristallisationserscheinung wird visuell im Gegenlicht durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Herstellformel (Angaben in g)

Bsp.	Ethylcellulose N50NF	Staybelite Ester		Weichmacher Miglyol 812	Estradiol	Anti- oxidantien
		3E	10E			
1	14,6	73,1	9,8	---	2,5	
2	14,3	71,6	9,6	2,0	2,5	
3	10,1	75,4	10,0	2,0	2,5	
4	7,7	77,5	10,3	2,0	2,5	
5	14,3	71,6	9,5	2,0	2,5	0,1 BHT
6	14,3	71,6	9,5	2,0	2,5	0,1 BHA
7	14,3	71,6	9,5	2,0	2,5	0,1 BHT:BHA =1:1
8	14,3	71,6	9,6	2,0 Isopropyl- palmitat	2,5	
9	14,3	71,6	9,5 ⊗	2,0	2,5	

BHT = Butylhydroxitoluol

BHA = Butylhydroxianisol

⊗ = Foral 105 (Pentaerythritester von hydriertem Kolophonium)

Tabelle 2: Analysenergebnisse

Bsp.	Estradiolgehalt $\mu\text{g}/16\text{cm}^2$	in vitro-Freisetzung $\mu\text{g}/16\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ Std.}$	Mäusehautpenetration $\mu\text{g}/16\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ Std.}$	Rekristallisation
1	3200	614	225	keine
2	3200	1240	300	"
3	3200	722	235	"
4	3200	713	268	"
5	3200	624	228	"
6	3200	624	249	"
7	3200	620	205	"
8	3200	686	232	"
9				
nach DE 3933460	3200	2400	125	erheblich

Wie die Tabelle zeigt, erhält man eine deutlich bessere Penetration durch die Mäusehaut wie das Vergleichsbeispiel unter DE 3933460 unter Beweis stellt. Parallel dazu kann festgestellt werden, daß die Rekristallisation der erfindungsgemäßen Beispiele völlig unterbleibt.

Beispiel 10:

1,0 g 17- β -Estradiol
1,3 g Levonorgestrel
60,0 g Cariflex^R TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Block-
copolymer) 138,0 g Foral^R 85 (thermoplastisches Ester-
harz aus Kolophoniumderivaten)
200,0 g Benzin (Siedebereich 80-100°C)

werden bei Raumtemperatur in einem zylindrischen Glas-
gefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension
gerührt und anschließend auf einer kontinuierlich
arbeitenden Beschichtungsanlage auf eine 100 Mikrometer
dicke, siliconisierte Polyesterfolie so beschichtet,
daß eine Schichtdicke von 110 g/m² (bezogen auf den
lösemittelfreien Anteil) resultiert. Der Ausstrich wird
jeweils 3 Minuten lang bei 40 Grad C, 60 Grad C, 75 Grad
C und bei 125 Grad C getrocknet. Sofort wird eine 12
Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter
Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zu-
kaschiert). Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden
transdermale Systeme von 20 cm² erhalten.

Beispiel 11: Herstellung eines erfindungsgemäßen Systems

1,5 g 17- β -Estradiol
1,5 g Levonorgestrel
70,0 g Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer
150,0 g thermoplastisches Esterharz aus Kolophonium-
derivaten

werden in einem beheizbaren Kneter bei 150°C unter Stick-
stoff innerhalb von 24h verschmolzen und knetend ver-
einigt. Auf einer kontinuierlich arbeitenden Beschich-
tungsanlage wird in einer Schichtdicke von 100 Mikro-
meter eine 19 μ m dicke Polyesterfolie mit der Schmelze
beschichtet. Dies kann bei 140°C in einem Schmelzauf-
tragswerk oder auch bei ca. 80-100°C mittels eines
Extruders geschehen. Anschließend wird eine 150 Mikro-

- 16 -

meter dicke, siliconisierte Polyesterfolie, vorbe-
schichtet mit 20 g/m^2 eines Acrylestercopolymers
(Durotak^R 280-2516), luftblasenfrei unter Walzendruck
auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert).
Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden transdermale
Systeme von 20 cm^2 erhalten.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern hergestellt ist, und einer wiederablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Ester des Kolophoniums enthält.

2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, enthaltend die Wirkstoffe Estradiol und Levonorgestrel, dadurch gekennzeichnet, daß die aktive Schicht des Systems neben den Wirkstoffen ein Styrol-Isopren-Blockcopolymer und hydrierte Harzsäuren oder deren Derivaten enthält.

3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Ester des Kolophoniums in einem Anteil von 55-92 Gew.-% enthält.

4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Ester des Kolophoniums in einem Anteil von 60-90 Gew.-% enthält.

5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Ester des Kolophoniums in einem Anteil von 70-88 Gew.-% enthält.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Ester des Kolophoniums aus der Gruppe bestehend aus Methyl-ester, Glycerinester, Pentaerythritester, maleinsäuremodifiziertem Pentaerythritester, maleinsäuremodifiziertem Glycerinester und Triethylenglycolester, ausgewählt sind.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Estradiol in der aktiven Schicht zwischen 0,2 und 2 Gewichtsanteilen, bevorzugt zwischen 0,7 und 1,4 Gewichtsanteilen liegt.

8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Levonorgestrel in der aktiven Schicht zwischen 0,1 und 1,6 Gewichtsanteilen liegt.

9. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke der aktiven Schicht zwischen 30 und 300 μm , bevorzugt zwischen 70 und 120 μm liegt.

10. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Styrol-Isopren-Blockcopolymer in der aktiven Schicht 10 bis 45 Gewichtsprozent, vorzugsweise 15 bis 33 Gewichtsprozent beträgt.

11. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es einen oder beide der Kombinationspartner Levonorgestrel oder Estradiol teilweise in Suspension enthält.

12. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich Estradiol teilweise in Form von Estradiol-Kristallen im transdermalen therapeutischen System befindet, wobei Estradiol-Kristalle im wesentlichen aus gefälltem Estradiol-Anhydrat bestehen.

13. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Haft-

kleber Ester des hydrierten Kolophoniums enthält.

14. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Polymere enthält.

15. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Polymere in einer Konzentration von 6-25 Gew.-% enthält und diese ausgewählt sind aus der Gruppe der Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol-Blockcopolymere, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon und Cellulosederivate und Polymere auf der Basis von Acrylsäure- und Methacrylsäurederivaten.

16. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir Estradiol oder seine pharmazeutisch unbedenklichen Derivate allein oder in Kombination mit Gestagenen in einer Konzentration von insgesamt 2-15 Gew.-%, und zwar in einem molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 10 enthält.

17. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe, bestehend aus Alterungsschutzmitteln, Weichmachern, Antioxidantien und Absorptionsverbesserern, enthält, wobei der Weichmacher in einer Konzentration von 0-5 Gew.-% und das Alterungsschutzmittel in einer Konzentration von 0,1 Gew.-% enthalten ist.

18. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Lösemittelhaftkleber ist.

19. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Schmelzhaftkleber ist.

20. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir aus mehreren Schichten besteht.

21. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht bzw. mit einem haftklebenden Rand versehen ist.

22. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Reservoir und Haftklebeschicht eine die Wirkstofffreisetzung steuernde Membran angebracht ist.

23. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Schritte umfaßt: Kneten der Mischung aus Estern des Kolophoniums bei erhöhter Temperatur bis zur Homogenisierung, Einarbeitung von Wirkstoff(en) und mindestens einem Polymer bei Lösetemperatur, nach Homogenisierung Beschichten einer wiederablösbaren Schutzschicht mit der wirkstoffhaltigen Klebmasse und Aufkaschieren der Rückschicht.

24. Verwendung des wirkstoffhaltigen Pflasters nach einem der Ansprüche 1 bis 22 für therapeutische Zwecke in der Human- und Veterinärmedizin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No
 PCT/EP 94/01279

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 5 A61K9/70 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,C,42 23 360 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 8 April 1993	1,3,4, 6-24
Y	see the whole document see column 6; examples 2,3 ---	2
Y	EP,A,0 285 563 (CIBA-GEIGY AG) 5 October 1988 cited in the application see claim 1 ---	2
T	EP,A,0 607 434 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.) 27 July 1994 see page 4, line 16 - line 30 see page 8; example 13	1-24
A	& WO,A,93 04677 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.) 18 March 1993 -----	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 1994

Date of mailing of the international search report

02.09.94

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/01279

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-C-4223360	08-04-93	AU-B- 4565093 WO-A- 9402151 SI-A- 9300387	14-02-94 03-02-94 31-03-94
EP-A-0285563	05-10-88	CH-A- 674618 AT-B- 393624 AU-B- 612360 AU-A- 1532388 BE-A- 1000696 CA-A- 1300021 DE-A- 3810896 DE-A- 3870504 FR-A- 2613233 GB-A, B 2208147 JP-A- 63258817 LU-A- 87184 NL-A- 8800836 SE-A- 8801185 US-A- 4913905 US-A- 5128124 ZA-A- 8802326	29-06-90 25-11-91 11-07-91 13-10-88 14-03-89 05-05-92 20-10-88 04-06-92 07-10-88 08-03-89 26-10-88 06-04-89 01-11-88 01-10-89 03-04-90 07-07-92 03-10-88
EP-A-0607434	27-07-94	AU-A- 2402692 CA-A- 2116524 WO-A- 9304677	05-04-93 18-03-93 18-03-93
WO-A-9304677	18-03-93	AU-A- 2402692 CA-A- 2116524 EP-A- 0607434	05-04-93 18-03-93 27-07-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01279

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 5 A61K9/70 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
 IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE,C,42 23 360 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 8. April 1993	1,3,4, 6-24
Y	siehe das ganze Dokument siehe Spalte 6; Beispiele 2,3 ---	2
Y	EP,A,0 285 563 (CIBA-GEIGY AG) 5. Oktober 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 ---	2
T	EP,A,0 607 434 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.) 27. Juli 1994 siehe Seite 4, Zeile 16 - Zeile 30 siehe Seite 8; Beispiel 13	1-24
A	& WO,A,93 04677 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.) 18. März 1993 -----	1-24

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"B" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. August 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02. 09. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/01279

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-C-4223360	08-04-93	AU-B- 4565093 WO-A- 9402151 SI-A- 9300387	14-02-94 03-02-94 31-03-94
EP-A-0285563	05-10-88	CH-A- 674618 AT-B- 393624 AU-B- 612360 AU-A- 1532388 BE-A- 1000696 CA-A- 1300021 DE-A- 3810896 DE-A- 3870504 FR-A- 2613233 GB-A, B 2208147 JP-A- 63258817 LU-A- 87184 NL-A- 8800836 SE-A- 8801185 US-A- 4913905 US-A- 5128124 ZA-A- 8802326	29-06-90 25-11-91 11-07-91 13-10-88 14-03-89 05-05-92 20-10-88 04-06-92 07-10-88 08-03-89 26-10-88 06-04-89 01-11-88 01-10-89 03-04-90 07-07-92 03-10-88
EP-A-0607434	27-07-94	AU-A- 2402692 CA-A- 2116524 WO-A- 9304677	05-04-93 18-03-93 18-03-93
WO-A-9304677	18-03-93	AU-A- 2402692 CA-A- 2116524 EP-A- 0607434	05-04-93 18-03-93 27-07-94